

## Молекулярные механизмы действия агониста рецептора ГПП-1 лираглутида на адипогенную дифференцировку МСК

Научный руководитель – Кулебякин Константин Юрьевич

*Волошина Елизавета Дмитриевна*

*Студент (магистр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

*E-mail: Lizaannaar@yandex.ru*

В 2023 году по данным Всемирной Диабетической Федерации причиной смерти около 1,5 миллионов людей в мире стал сахарный диабет. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является фактором развития ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсульта, болезней почек и нарушений зрения. Распространённым подходом для борьбы с СД 2 типа являются препараты, разработанные на базе сигнальной системы глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). ГПП-1 повышает секрецию инсулина клетками поджелудочной железы, а также регулирует пищевое поведение. Лираглутид - агонист рецептора ГПП-1 (рГПП-1) – одобрен в качестве терапии для больных СД 2 и ожирения, так как он эффективно снижает уровень глюкозы в крови и способствует снижению веса.

Важнейшую роль играет обновление жировой ткани - адипогенез. Адипогенез осуществляется мезенхимными стромальными клетками (МСК), которые способны дифференцироваться в адипогенном направлении под воздействием гормональных сигналов. Известно, что лираглутид специфически воздействует на МСК: он повышает экспрессию адипонектина, однако не влияет на накопление жировых капель. Адипонектин – гормон жировой ткани, проявляющий инсулино-сенсibiliзирующую, кардио- и нейропротекторные свойства. Однако молекулярный механизм действия лираглутида на адипогенез на данный момент неизвестен.

рГПП-1 относится к группе GPCR, он способен запускать два молекулярных каскада:  $G\alpha s$ -опосредованный цАМФ-зависимый каскад, а также  $\beta$ -аррестин-зависимый каскад.

Целью данной работы является изучение молекулярных механизмов действия агониста рецептора ГПП-1 лираглутида на адипогенную дифференцировку МСК.

В нашей работе мы выделяли МСК подкожной жировой клетчатки живота человека, которые культивировали до получения 100% конfluence. Далее клетки дифференцировали в течение 14 дней в адипогенном направлении при постоянном добавлении лираглутида в концентрации 100 нМ совместно с ингибитором аденилатциклазы SQ22536, активатором аденилатциклазы форсколином, антагонистом рГПП-1 эксендином (9-39) или блокатором  $\beta$ -аррестинового каскада барбадином. На 14-е сутки была произведена оценка накопления жировых капель с помощью флуоресцентной микроскопии. Также клетки были лизированы, из них была выделена тотальная РНК с последующей ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией на гены адипонектина, лептина и PPAR $\gamma$ . Была выполнена оценка вклада цАМФ-зависимого и  $\beta$ -аррестин-зависимого молекулярных каскадов в эффект повышения экспрессии адипонектина и лептина МСК в ответ на добавление лираглутида. Полученные данные дополняют картину влияния ГПП-1 на жировую ткань, а также открывают новые терапевтические возможности для коррекции СД 2 типа.